

持続性降圧作用を有する

d1-2-(3,4-methylenedioxyphenyl)-2-hydroxyacetamidine hydrochlorideの薬理学的研究

著者	弘中 豊
号	142
発行年	1976
URL	http://hdl.handle.net/10097/15294

氏 名 (本 籍) ひろ なか ゆたか
弘 中 豊

学 位 の 種 類 薬 学 博 士

学 位 記 番 号 薬 第 1 4 2 号

学位授与年月日 昭和 5 1 年 1 2 月 8 日

学位授与の要件 学位規則第 5 条第 2 項該当

学 位 論 文 題 目 持続性降圧作用を有する dl-2-(3, 4 -
methylenedioxyphenyl)-2-hydroxyaceta-
midine hydrochloride の薬理学的研究

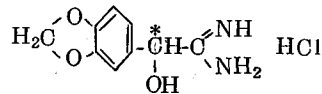
(主 査)

論 文 審 査 委 員 教授 小 澤 光 教授 橋 本 嘉 幸

教授 曳 野 宏

論文内容要旨

dl-2-(3,4-methylenedioxyphenyl)-2-hydroxyacetamidine hydrochloride (*dl*-Mandelamidine, *dl*-MA と略; 構造下記) はフランスにおいて研究中的のアミジン系化合物であり, Duteil et al. (1969) の報告によれば, 持続的な降圧作用を有し, その作用機序は guanethidine (Maxwell et al., 1960) と同じく交感神経終末の遮断によることが推測されているが, まだ十分な薬理学的検索がなされていない。よって, 本研究は薬理学的手法を用いて, *dl*-MA の降圧作用機構を解明し guanethidine と比較検討した。さらに, *dl*-MA の光学活性体 (*l*-MA および *d*-MA と略) についても, その薬理作用に関する報告はまったくないところから, *dl*-MA の降圧作用機構解明の一手段として検討を加えた。また臨床的観点から, *dl*-MA と他の降圧薬との相互作用を無麻酔の動物を用いて検討した。



- l*-2-(3,4-methylenedioxyphenyl)-
2-hydroxyacetamidine.HCl (*l*-MA)
- dl*-2-(3,4-methylenedioxyphenyl)-
2-hydroxyacetamidine.HCl (*dl*-MA)
- d*-2-(3,4-methylenedioxyphenyl)-
2-hydroxyacetamidine.HCl (*d*-MA)

I *dl*-Mandelamidine (*dl*-MA) の薬理作用機構の解析

dl-MA は麻酔動物に静注した際, guanethidine のような昇圧反応を欠き, 強い一過性の血圧下降作用とそれに続く緩徐で持続的な降圧作用という二相性の降圧変化を示す。よって, ここでは *dl*-MA の二相性降圧変化の作用機構を解明し, さらに *dl*-MA の交感神経遮断効果, 内因性 catecholamine の遊離作用, catecholamine の取り込み阻害作用などについて guanethidine と比較した。

dl-MA は無麻酔の自然発症高血圧ラット (SHR) および正常血圧ラット (NWR) において, 50~100 mg/kg 以上の経口投与により持続性降圧作用を示し, 麻酔したイヌ, ネコおよびラットでは, 5~10 mg/kg 以上の静注により一過性の血圧下降作用とそれに続く緩徐で持続的な降圧作用の二相性の降圧変化を示した。*dl*-MA は無麻酔ネコの瞬膜を弛緩させ, さらに麻酔ネコ瞬膜-上頸部交感神経節前線維標本, 摘出ウサギ空腸-腸間膜神経標本および摘出モルモット輪精管標本において, それぞれ相応する神経の電気刺激による平滑筋の収縮および弛緩を抑制し

て、明らかな交感神経遮断作用を示し、その神経遮断強度は guanethidine の約 $1/10$ であった。また脊髄ネコにおいても、*dl*-MA ($10 \sim 30 \text{ mg/kg}$, i. V.) は二相性の降圧変化を来とし、麻酔ネコ上頸部交感神経節に対してほとんど影響を及ぼさなかったことから、*dl*-MA の降圧作用は末梢性であり、節後線維の遮断であることが示唆された。麻酔イヌ後肢血管灌流実験において、*dl*-MA ($50 \sim 100 \text{ } \mu\text{g/kg}$, i. a.) は一過性灌流圧低下作用と、それに続く持続性灌流圧低下作用を来とし、イヌ心肺標本、摘出モルモット心臓においては、収縮力および心拍数の抑制を示したが、心拍数の抑制は軽度であり、摘出モルモット右心房活動電位に対してもほとんど影響しなかった。麻酔ラット血圧において、*dl*-MA の一過性血圧下降作用は反復投与しても消失せず、また C_6 , propranolol, diphenhydramine および atropine などの各遮断薬で抑制されず、摘出ウサギ胸部大動脈および肺動脈標本における norepinephrine (NE) の収縮に対して、*dl*-MA ($3 \times 10^{-5} \sim 3 \times 10^{-4} \text{ g/ml}$) は非競合的な抑制を示した。

以上のことから、*dl*-MA の二相性降圧変化のうち、初期の一過性血圧下降作用は、神経節遮断作用、アドレナリン作動性 β 作用、ヒスタミン様作用、コリン様作用およびアドレナリン作動性 α 受容体遮断作用のいずれにも関係なく、末梢における心臓血管系の直接的で非特異的な抑制作用に起因するものであり、また持続性降圧作用は主として末梢における交感神経節後線維の抑制に起因するものの、末梢血管の持続的な拡張作用ならびに心臓抑制作用も関与することが示唆された。

つぎに、*dl*-MA の交感神経遮断効果が guanethidine と同様に methamphetamine により拮抗されたことから、guanethidine と類似した作用機序が推測されたが、*dl*-MA は guanethidine とは異なり、麻酔動物において昇圧作用を欠き、また麻酔ネコ血圧、瞬膜および摘出モルモット輸精管などにおいて、tyramine (Tyr) 作用は抑制するものの、NE 作用の増強は guanethidine ほども著明ではなかった。さらに、麻酔ネコ瞬膜一上頸部交感神経節前線維において、電気刺激の頻度 ($0.1 \sim 30 \text{ c/s}$) を変化させて得た、頻度と瞬膜収縮との反応曲線 (frequency-response curve) に対して、*dl*-MA と guanethidine は多少異った抑制傾向を示した。このように、*dl*-MA は guanethidine に比較して、交感神経興奮様作用、内因性 catecholamine 遊離作用および catecholamine 取り込み作用などが極めて弱く、*dl*-MA の薬理学的性質が guanethidine のそれと異なることが示唆された。

II *dl*-Mandelamidine (*dl*-MA) およびその光学活性体の薬理作用

dl-MA 光学活性体である *l*-体 (*l*-MA) および *d*-体 (*d*-MA) の薬理作用については全く報告がなされておらず、*dl*-MA の降圧作用が *l*-MA または *d*-MA のいずれに属する作用であるかは興味あるところである。従って、ここでは光学活性体の *l*-MA および *d*-MA について、主として降圧作用に関して、*dl*-MA と比較した。

無麻酔のSHRおよびNWRにおいて、*dl*-MA、*l*-MAおよび*d*-MA（50～200mg/kg, p.o.）のいずれも持続的な降圧作用を示したが、SHRにおいては、*l*-MAが最も強い降圧作用を示したが、NWRでは三者の間で明らかな差は認められなかった。麻酔したラットにおいては、*l*-MA（10～30mg/kg, i.v.）は*dl*-MAと同様な二相性の降圧変化を示したが、同用量の*d*-MAは一過性血圧下降作用につづく軽度の血圧上昇、さらに持続的降圧作用という三相性の降圧変化を示した。そして、持続的降圧作用においては三者の間に顕著な差は認められなかったが、一過性血圧下降作用においては*d*-MAが最も弱かった。麻酔ネコ瞬膜—上頸部交感神経節前線維標本および摘出ウサギ空腸—腸間膜神経標本などにおいて、*d*-MAの交感神経遮断作用は最も強く、*dl*-MAおよび*l*-MAは同程度であった。麻酔イヌ後肢血管灌流実験において、*dl*-MA、*l*-MAおよび、*d*-MA（10～100μg/kg, i.a.）はいずれも一過性灌流圧低下作用を示したが、*d*-MAの作用が最も弱かった。そして、*dl*-MAおよび*l*-MAは持続的血管拡張作用を示したが、*d*-MAは軽度な持続的血管収縮作用を示した。摘出モルモット心房標本において、*dl*-MAおよび*l*-MA（ $3 \times 10^{-6} \sim 3 \times 10^{-4}$ g/ml）は抑制作用を示したが、*d*-MAの作用は軽度であった。MAO阻害薬であるnialamideを前処理したラットにおいて、*d*-MA（30mg/kg, i.v.）は著明な持続性の血圧上昇作用と心拍数の増加を来し、reserpine前処理したラットでは発現しなかった。一方、*dl*-MAおよび*l*-MA（30mg/kg, i.v.）はnialamide前処理したラットにおいても持続的な血圧上昇作用は来さなかった。麻酔ネコ瞬膜およびラット血圧において、*d*-MAはNEおよびepinephrine(E)作用を明らかに増強し、Tyr作用を抑制したが、*l*-MAはいずれの作用も著明に抑制した。

以上のことから、*dl*-MAおよび*l*-MAの降圧作用は交感神経遮断作用の他に、末梢血管拡張作用および心臓抑制作用に起因し、一方、*d*-MAは本作用は有さないものの、交感神経遮断作用は最も強く、内因性catecholamineの取り込み阻害作用などを有することがわかった。

Ⅲ 無麻酔下のラット血圧における*dl*-Mandelamidine (*dl*-MA)と他の降圧薬との相互作用

临床上、降圧薬を使用する際1種類の降圧薬のみを投与することは稀であり、thiazideまたはhydralazineなどの降圧薬をベースにして、他の別種の降圧薬を併用していることが多い。よって、ここでは*dl*-MAと他の降圧薬との相互作用を、細いpolyethylene tubeを永続的に腹大動脈内に挿入したラットを用いて、無麻酔下において検討した。

dl-MA（50～100mg/kg, s.c.）を投与すると、明らかな降圧作用が認められた。しかし心拍数に対してはほとんど影響が認められないか、あるいは軽度に減少する傾向が認められた。他の降圧薬と*dl*-MA（50mg/kg, s.c.）を併用した際に認められる降圧変化は大きく次の3つのグループに分類できた。1) guanethidine（30mg/kg, s.c.）とhydro-

chlorothiazide (20 mg/kg/day, i.p. for 7 days) は *dl*-MA との併用により、単独投与時におけるよりもさらに強い降圧作用が認められた。2) reserpine (0.5 mg/kg, s.c.) は *dl*-MA との併用により、単独投与時におけるよりも弱い降圧作用が認められた。3) clonidine (300 µg/kg, s.c.), C₆ (50 mg/kg, s.c.), propranolol (20 mg/kg, s.c.) および hydralazine (1 mg/kg, s.c.) などは *dl*-MA との併用によっても、それぞれの単独投与時の降圧作用と差がなかった。心拍数については、*dl*-MA との併用により、単独投与時におけるよりも増加したのは reserpine および C₆ であり、逆に、減少したのは guanethidine, clonidine, propranolol および hydralazine であった。そして、ほとんど変化しなかったのは hydrochlorothiazide であった。

dl-MA と他の降圧薬との相互作用を検討した結果、降圧作用または心拍数のいずれかにおいて、何らかの興味ある変化を来したが、交感神経遮断薬である guanethidine と reserpine で全く逆の結果がみられたことは非常に興味深い事実である。

総 括

dl-2-(3,4-methylenedioxyphenyl)-2-hydroxyacetamidine hydrochloride (*dl*-MA) の降圧作用機構を解明し、同時に光学活性体の薬理作用および他の降圧薬との相互作用を検討して、次の結果を得た。

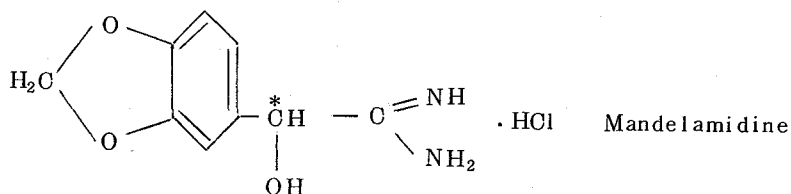
1. *dl*-MA の持続性降圧作用は交感神経遮断作用の他に、末梢血管拡張作用および心臓抑制作用が関与し、麻酔動物においてみられる一過性血圧下降作用は末梢における心臓血管系の直接的で非特異的な抑制に起因し、さらに guanethidine と異なり、内因性 catecholamine 遊離作用、catecholamine 取り込み阻害作用は極めて弱い。

2. *l*-MA, *d*-MA は *dl*-MA と同程度の持続性降圧作用を有し、*l*-MA は交感神経遮断作用の他に、末梢血管拡張作用および心臓抑制作用を有し、*d*-MA は本作用を欠くが交感神経遮断作用は最も強く、内因性 catecholamine 遊離作用、catecholamine 取り込み阻害作用を有する。

3. *dl*-MA は他の降圧薬との併用により、興味ある血圧および心拍数の変化を示したが、特に guanethidine と reserpine では全く相反した結果が得られた。

審査結果の要旨

現在充分作用が知られていないmandelamidine (*dl*-MA) の解明をおこない、さらに*d*体*l*体の光学異性体について作用を比較し、その作用が異なることを確認し、また臨床上、他の降圧薬と併用することの可否についても検討したものである。



その内容は以下の3編よりなる。

1. *dl*-MA の薬理作用機構の解析

dl-MA の血圧反応は強い一過性の下降に引きつづいて持続性の降圧作用がみられる。これは *guanethidine* が一過性の上昇の後に、下降性になるのとは異なる。

これは麻酔、無麻酔のラット、イヌ、ネコでも同様で、その作用は末梢性であり、一過性下降は非特異的な心臓脈管系の抑制作用に起因するものであり、持続性降圧は主として交感神経のニウロン遮断によることを証明した。

2. MA の光学異性体の薬理作用の比較

*l*体は降圧作用は弱く、*d*体が降圧作用の本体であると認められ、ニウロン遮断が最も強く、カテコールアミンの遊離作用や取り込み阻害作用を有することが明らかとなった。

3. 他の降圧薬との相互作用

無麻酔下のラット血圧を測定する方法で、麻酔薬の影響を除外した条件において、他の降圧薬との併用による相互作用を検討して臨床上の応用への足がかりとした。その結果 *reserpine* との併用は作用が弱くなるので不可、*clonidine*, *propranolol* は影響がなく、*guanethidine*, *hydrochlorothiazide* との併用は効力を増大した。

以上、本研究は多くの有意義な知見を含み、学位論文に値するものと認める。